

· 论 著 ·

基因芯片法检测血清中多组 miRNAs 对胰腺癌的诊断价值

易楠^{1,2}, 金丹丹^{1,2}, 纪易斐^{1,2}, 江枫^{1,2}, 鲍柏军^{1,2}, 肖明兵^{1,2}, 陈宇翔³, 王志炜⁴

1. 南通大学附属医院消化内科, 江苏 南通 226001; 2. 南通大学医学院, 江苏 南通 226001;

3. 南通大学第二附属医院检验科, 江苏 南通 226001; 4. 盐城市疾病预防控制中心, 江苏 盐城 224000

摘要: **目的** 探讨血清 miR-212、miR-21、miR-193b、miR-200c 和 miR-181d 对胰腺癌的诊断价值。**方法** 收集 2018 年 7 月至 2021 年 8 月南通大学附属医院 43 例胰腺炎患者(胰腺炎组), 76 例胰腺癌患者(胰腺癌组)及 59 例正常人(正常组)的血清, 利用自建基因芯片法检测研究对象血清 miR-212、miR-21、miR-193b、miR-200c 和 miR-181d 水平, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 5 种 miRNAs 单独及联合诊断胰腺癌的效能。**结果** 相较于正常组及胰腺炎组, 胰腺癌组 5 种 miRNA 水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 5 种 miRNA 均有较高的 ROC 曲线下面积(AUC), 根据各自最佳临界值, miR-212、miR-21、miR-193b、miR-200c 和 miR-181d 对胰腺癌诊断的敏感度分别为 68.40%、67.11%、61.80%、69.70% 和 68.40%, 特异度分别为 86.30%、85.29%、74.50%、87.30% 和 88.20%, 其中 miR-200c 敏感度最高, miR-181d 特异度最高。两两联合检测结果显示, 灵敏度最高的是 miR-21/miR-200c 和 miR-21/miR-181d (92.11%), 特异度最高的是 miR-200c/miR-181d (79.41%)。**结论** 利用自建基因芯片检测提示, miR-212、miR-21、miR-193b、miR-200c 和 miR-181d 在胰腺癌患者血清中水平升高, 其可作为胰腺癌诊断的血清标记物, 联合检测可提高胰腺癌的诊断灵敏度。

关键词: 胰腺癌; 基因芯片; 微小核糖核酸; miR-212; miR-21; miR-193b; miR-200c; miR-181d

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)11-1498-05

Diagnostic value of multiple miRNAs by gene chip assay for pancreatic cancer

YI Nan*, JIN Dan-dan, JI Yi-fei, JIANG Feng, BAO Bai-jun, XIAO Ming-bing, CHEN Yu-xiang, WANG Zhi-wei

* Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China

Corresponding author: WANG Zhi-wei, E-mail: 765564600@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of serum miR-212, miR-21, miR-193b, miR-200c and miR-181d in patients with pancreatic cancer. **Methods** The serum samples were collected from 59 normal people (normal group), 43 patients with pancreatitis (pancreatitis group) and 76 patients with pancreatic cancer (pancreatic cancer group) in the Affiliated Hospital of Nantong University between July 2018 and August 2021. miR-212, miR-21, miR-193b, miR-200c and miR-181d were detected by built-in self-testing of gene chip. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of five miRNAs alone and combination in the diagnosis of pancreatic cancer. **Results** Compared with those in normal group and pancreatitis group, the levels of five miRNAs significantly increased in pancreatic cancer group ($P < 0.05$). ROC curve showed that all the five miRNAs had a higher area under curve. According to their cut-off point, the sensitivity of miR-212, miR-21, miR-193b, miR-200c and miR-181d in diagnosis of pancreatic cancer was 68.40%, 67.11%, 61.80%, 69.70% and 68.40%, respectively, and the specificity was 86.30%, 85.29%, 74.50%, 87.30% and 88.20%, respectively. miR-200c had the highest sensitivity, and miR-181d had the highest specificity to predict pancreatic cancer. The pairwise combinations of five miRNAs showed that miR-21/miR-200c and miR-21/miR-181d had the highest sensitivity (92.11%), and miR-200c/miR-181d had the

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.11.004

基金项目: 国家自然科学基金(82272624); 江苏省自然科学基金(BK20211105); 江苏省卫健委面上项目(H2019072); 南通市科技计划项目(MS22022044, JC22022001, JCZ2022027, JC2021091); 南通市卫健委面上项目(MS2022056)

通信作者: 王志炜, E-mail: 765564600@qq.com

出版日期: 2022-11-20

highest specificity (79.41%). **Conclusion** In patients with pancreatic cancer, the serum levels of miR-212, miR-21, miR-193b, miR-200c and miR-181d are elevated by gene chip assay, which can be used as serum tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer. Combined detection of them can increase the diagnostic sensitivity of pancreatic cancer.

Keywords: Pancreatic cancer; Gene chip; Micro ribonucleic acids; miR-212; miR-21; miR-193b; miR-200c; miR-181d

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272624); Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20211105); The Health Project of Jiangsu Province (H2019072); The Social Development Foundation of Nantong City (MS22022044, JC22022001, JCZ2022027, JC2021091); The Health Project of Nantong City (MS2022056)

胰腺癌是常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率呈升高趋势,由于缺乏有效的诊断方法和治疗措施,造成胰腺癌患者发现晚、预后差、死亡率高^[1]。对普通人群和高危人群进行定期筛查,是提高胰腺癌早期诊断率的有效措施之一。事实上,胰腺癌的发生发展涉及多个基因表达改变,如果在胰腺癌发生早期就从基因水平对其进行诊断,检测重要相关基因的表达变化,将有利于胰腺癌的早期发现和早期治疗,从而提高患者的生存率。目前应用最广泛的诊断标志物是糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 19-9,但CA19-9在胰腺癌早期诊断中敏感度低,并不能满足临床诊断所需。很多研究表明体循环中微小核糖核酸(miRNAs, miR)是胰腺癌诊断的潜在标志物^[2]。已有多项文献报道 miR-212、miR-21、miR-193b、miR-200c 和 miR-181d 参与胰腺癌的发生发展。本研究利用自建基因芯片检测患者血清中以上5种 miRNAs 的表达情况,通过单项检测和两两综合分析探讨多组 miRNAs 在胰腺癌中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 资料及标本 选取2018年7月至2021年8月来自南通大学附属医院初诊为胰腺癌的患者76例,其中男40例,女36例;年龄48~79(59.6±11.3)岁,胰腺癌病例诊断均经过病理或完整影像学资料证实。同时收集43例初诊为胰腺炎患者,男22例,女21例;年龄45~75(57.8±10.3)岁;胰腺炎均为本院确诊、排除肝病或胆病病史的患者。59例体检中心健康体检者作为对照组,男31例,女28例;年龄46~76(58.2±9.3)岁;体检者体检结果均正常,无相关疾病史。胰腺癌组、胰腺炎组及对照组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(编号:2021-L002),并因该研究仅涉及南通大学附属医院住院患者,已行生化或免疫常规检测后多余的血液样本进行 miRNA 分析检测,并在研究过程及结果发表中不透露患者的隐私及个人信息,故获准免

除受试者知情同意书。

1.2 基因芯片法检测 抽取所有参与研究者空腹外周静脉血3ml,静置后离心10min,取血清后保存于-80℃冰箱。采用自建的基因芯片法检测,已申报国家发明专利(202111080332.1)。详细步骤如下。

1.2.1 血清 RNA 提取 取10ml血液样本加入1ml Trizol,冰上静置10min,200μl 氯仿震荡15s;4℃静置2min,12000g/15min,小心吸取中间层约500μl;加入500μl 异丙醇混合均匀,4℃静置10min,12000g/15min;1ml 75%乙醇轻轻洗涤2次,7500g/5min;55~65℃烘干,加入20~30μl DEPC 水溶解,65℃促溶;取500ng 样本进行琼脂糖凝胶电泳检测样本抽提质量。

1.2.2 RT-qPCR 按照 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit(Thermo Fisher Scientific)试剂盒说明书,将1μg 总RNA,各1μl miRNA 茎环,4.0μl 5×反应缓冲液,2.0μl dNTPs,1.0μl RNA 酶抑制剂,1.0μl RT 酶离心混匀,置于ABI 7500 PCR 仪中42℃ 60min,70℃ 5min 后冷却,合成cDNA,-20℃保存。

miRNAs 及 U6 上下游引物(表1),反应条件:1个循环(95℃,5min)的预变性,40个循环的变性(95℃,15s)、退火(60℃,30s)及延伸(72℃,15s),最后一次延伸(72℃,5min)。通过相对定量法(以U6为参照)对血清中 miRNAs 进行定量检测。全部实验均重复3次。

1.2.3 制备基因芯片 载玻片清洗后用N₂吹干,Piranha 溶液中浸泡30min,ddH₂O 洗涤并N₂吹干;浸入10mmol/L APTES 中30min,无水乙醇清洗1h,用N₂吹干;100~110℃的烘箱中烘烤1h,浸泡10mmol/L丙酮溶液中30min,ddH₂O 洗涤并N₂吹干,室温下避光保存。DNA 合成仪合成Oligo 探针(表2),氨基化修饰后用异丙醇沉淀并纯化,点样、水合,放置一周进行紫外交联;将玻片浸入琥珀酸酐的1-甲基-2-吡咯烷酮溶液中摇动20min,ddH₂O 冲洗玻片3min,共4次,并用N₂吹干,室温下避光保存。

所述基因芯片上分为质控部分和标记物检测部

分,所述质控部分包括阴性对照(空白组、点样液组、拟南芥组)和阳性对照(内参 U6、酵母基因序列 1、酵母基因序列 2)。

1.2.4 基因芯片杂交 将处理好的玻片 42 °C 预杂交 1 h,用 ddH₂O 冲洗 1 min,共 2 次;浸入到异丙醇中 1 min,离心干燥,将含有样本 cDNA 的杂交液在 95 °C 变性 5 min,离心 2 min,恢复至室温后,把杂交液点到盖玻片中央,把载玻片的阵列面朝下轻轻盖到盖玻片上,使杂交液充分铺满整个阵列,接着把载玻片翻过来放到杂交盒中;在杂交盒两端的凹槽中分别加入 10 μl 3×柠檬酸钠缓冲液(SSC),迅速盖上杂交盒盖,轻轻平放到 42 °C 水浴中杂交过夜,整个过程避光操作。

1.2.5 基因芯片洗涤 将杂交后玻片浸入盛有第一洗液的玻片槽中,玻片点样面朝下,去掉盖玻片,将玻片在洗液 1[2×SSC、0.1%十二烷基硫酸钠(SDS)的混合液]中晃动 2~3 次后移入盛有第二洗液(1×SSC)的玻片槽中,轻柔摇晃玻片槽 2 min;将玻片移入盛有第三洗液(0.2×SSC)的玻片槽中轻柔摇晃 2 min,然后离心甩干玻片。整个过程避光操作。

1.2.6 基因芯片结果分析 扫描仪扫描芯片,检测杂交反应的结果。采用 ScanArray 3000 扫描仪扫描,并使用 imagene 分析杂交结果。

表 1 相关 miRNAs 引物序列
Tab. 1 Related miRNAs primer sequence

miRNAs	引物序列(5'→3')
miR-212	上游引物:ACC TTG GCT CTA GAC TG 下游引物:GTG CAG GGT CCG AGG T
miR-21	上游引物:TAG CTT ATC AGA CTG A 下游引物:GTG CAG GGT CCG AGG T
miR-193b	上游引物:CGG GGT TTT GAG GGC G 下游引物:GTG CAG GGT CCG AGG T
miR-200c	上游引物:CGT CTT ACC CAGCAG T 下游引物:GTG CAG GGT CCG AGG T
miR-181d	上游引物:AAC ATT CAT TGT TGT C 下游引物:GTG CAG GGT CCG AGG T
U6	上游引物:CTC GCT TCG GCA GCA CA 下游引物:AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT
酵母基因序列 1	上游引物:AAG TTC CCT GCC GCC ATC TT 下游引物:CTC AAT TGG A CA AAT AAT GC
酵母基因序列 2	上游引物:GTC CAT GTA GGG TCT CTG GT 下游引物:CTC AAT TGG ACA AAT AAT GC

表 2 miRNAs Oligo 探针序列
Tab. 2 Oligo probe sequences for miRNAs

miRNAs	Oligo 探针序列
hsa-miR-212-5p	ACC TTG GCT CTA GAC TGC TTA CT
hsa-miR-21-5p	TAG CTT ATC AGA CTG ATG TTG A
hsa-miR-193b-5p	CGG GGT TTT GAG GGC GAG ATG A
hsa-miR-200c-5p	CGT CTT ACC CAG CAG TGT TTG G
hsa-miR-181d-5p	AAC ATT CAT TGT TGT CGG TGG G

1.3 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件分析数据。计数资料比例表示,比较采用 χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间的比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法,ROC 曲线评估各 miRNAs 对胰腺癌的诊断效能,并确定最佳临界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌患者血清中 5 种 miRNAs 表达水平比较 miR-212、miR-21、miR-193b、miR-200c 和 miR-181d 在对照组及胰腺炎组差异无统计学意义($P > 0.05$),均低于胰腺癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.2 血清中 5 种 miRNAs 诊断胰腺癌的价值 miR-212、miR-21、miR-193b、miR-200c 和 miR-181d 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.761、0.716、0.719、0.799、0.812,其 AUC 均 > 0.5 ,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。5 种 miRNA 诊断胰腺癌的最佳临界值、灵敏度、特异度和约登指数见表 4。

2.3 5 种 miRNAs 两两联合对诊断胰腺癌的价值 两两联合检测时可以发现,miR-21/miR-200c、miR-21/miR-181d、miR-212/miR-200c、miR-212/miR-181d、miR-200c/miR-181d 两两联合检测明显提高灵敏度,且特异度 $> 63.73\%$,其中 miR-21/miR-200c 或 miR-21/miR-181d 灵敏度最高(92.11%),miR200c/miR181d 特异度最高(79.41%)。见表 5。

表 3 5 种 miRNAs 在各组间的相对荧光值 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Relative fluorescence values of five miRNAs in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-212	miR-21	miR-193b	miR-200c	miR-181d
对照组	59	8.08±1.08 ^a	5.06±0.41 ^a	6.39±0.38 ^a	2.57±0.43 ^a	4.37±0.35 ^a
胰腺炎组	43	8.44±1.32 ^a	5.01±0.35 ^a	6.52±0.39 ^a	2.70±0.40 ^a	4.52±0.25 ^a
胰腺癌组	76	8.98±1.35	5.48±0.49 ^b	6.79±0.46	3.11±0.51	4.84±0.39
F 值		5.769	15.045	10.621	16.752	21.308
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与胰腺癌组比较,^a $P < 0.05$ 。

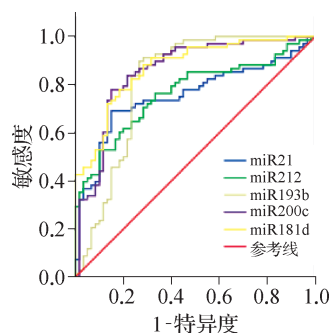


图 1 5 种 miRNAs 诊断胰腺癌的价值

Fig. 1 Diagnostic values of five miRNAs for pancreatic cancer

表4 5种 miRNAs 诊断胰腺癌的 AUC 及相关参数

Tab. 4 AUC and related parameters of five miRNAs in the diagnosis of pancreatic cancer

项目	AUC	95%CI	标准误	P 值	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-21	0.716	0.644~0.781	0.045	<0.001	5.30	67.11	85.29	0.524
miR-212	0.761	0.692~0.822	0.040	<0.001	8.67	68.40	86.30	0.547
miR-193b	0.719	0.647~0.784	0.039	<0.001	6.67	61.80	74.50	0.364
miR-200c	0.799	0.733~0.856	0.038	<0.001	3.01	69.70	87.30	0.570
miR-181d	0.812	0.747~0.867	0.035	<0.001	4.74	68.40	88.20	0.567

表5 5种 miRNAs 两两联合检测对胰腺癌的诊断效能

Tab. 5 Diagnostic efficacy of five miRNAs by paired comparison method in pancreatic cancer

检测项目	阳性 (例数)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预 测值(%)	阴性预 测值(%)
miR-21/miR-212	67	88.16	72.55	70.53	89.16
miR-21/miR-193b	68	89.47	64.71	65.38	89.19
miR-21/miR-200c	70	92.11	73.53	72.16	92.59
miR-21/miR-181d	70	92.11	74.51	72.92	92.68
miR-212/miR-193b	61	80.26	63.73	62.24	81.25
miR-212/miR-200c	66	86.84	74.51	71.74	88.37
miR-212/miR-181d	69	90.79	77.45	75.00	91.86
miR-193b/miR-200c	68	89.47	64.71	65.38	89.19
miR-193b/miR-181d	65	85.53	64.71	64.36	85.71
miR-200c/miR-181d	59	84.21	79.41	75.29	87.10

3 讨论

miRNAs 在包括肿瘤在内的各种疾病中发挥着重要作用,一个 miRNA 可以靶向调控多个 mRNA,参与细胞增殖、生存、侵袭和转移等肿瘤的发生发展过程^[3-4]。除了具有诊断和预后意义外,miRNAs 的不同表达水平也可用于预测化疗耐药,促进个性化治疗方案的制定^[5]。循环 miRNAs 在血浆、血清、唾液、尿液和其他体液中稳定表达,因此被认为是优秀的非侵袭性肿瘤生物标志物,已有许多关于其在早期诊断、发展和预后的相关研究^[6]。

有研究已证明 miR-21、miR-212、miR-193b、miR-181d 和 miR-200c 在胰腺癌组织和细胞中表达异常,可通过调控细胞增殖和细胞周期等参与胰腺癌致癌转化及扩散转移的过程^[7-11]。这 5 种 miRNAs 在血液循环中的表达及其促进肿瘤发生发展的作用也有所报道。例如,miR-21 在 32 例胰腺癌患者的血浆样本中高表达,其表达水平与肿瘤分期、淋巴结和肝脏转移相关^[12]。同样,血清中 miR-21 表达水平与胰腺癌进展时间和总生存期具有显著相关性,其诊断胰腺癌的敏感度和特异度分别为 58.13% 和 79.00%^[13]。亦有研究发现,胰腺癌患者血浆中 miR-212 过表达与胰腺癌发生风险也具有一定的相关性^[14]。Akamatsu 等^[15] 研究发现胰腺癌患者血清中与丝裂原活化蛋白

激酶(MAPK)信号通路相关的 miR-181d 敏感度为 81%,特异度为 80%;miR-193b 敏感度为 79%,特异度为 73%,在区分胰腺癌和自身免疫性胰腺炎方面都表现出良好的敏感度和特异度。此外,miR-200c 在胰腺癌患者血浆中表达,其 AUC 值为 0.745,敏感度为 69%,特异度为 64%^[16]。miR-212 和 miR-200c 在胰腺癌患者血清中的表达检测还未有报道。本研究结果显示,当 5 种 miRNAs 分别取其最佳临界值时,miR-21、miR-212、miR-193b、miR-200c、miR-181d 的灵敏度分别为 67.11%、68.40%、61.80%、69.70% 和 68.40%,特异度分别为 85.29%、86.30%、74.50%、87.30 和 88.20%,可以发现,5 种 miRNAs 的特异度均>74.50%,单个指标均可作为胰腺癌诊断标记物。单独检测诊断胰腺癌时,miR-200c 灵敏度(69.70%)最高,miR-181d 特异度(88.20%)最高。

作为一种高通量的、先进的分子生物学技术,基因芯片(gene chip,又称 DNA 芯片、生物芯片)可应用于疾病基因表达变化的检测,其具有高度的灵敏度和准确度、快速便捷、并可同时检测多个基因表达变化等优点。目前,检测胰腺癌的基因芯片都只能单一指标检测,还没有利用基因芯片同时检测多种影响胰腺癌发生发展的指标的相关报道。

本研究通过自建的基因芯片可同时检测多个标记物,有效提高了检测效率,并结合对阴性对照组及阳性对照组进行综合分析,有效排除基因芯片受污染或检测过程无效的情况,提升结果准确度,也降低了成本。由于多种 miRNAs 联合检测时,指标的敏感度会增加,特异度会降低,所以本研究选择两两联合分析,这样不但可提高检测敏感度,而且特异度也不至于过分降低。两两联合结果判读发现,任意两个指标联合对胰腺癌的诊断灵敏度均较 5 种 miRNAs 单独检测得到提高,且特异度>63.73%。

综上所述,本研究发现胰腺癌中 miR-212、miR-21、miR-193b、miR-200c 和 miR-181d 表达水平明显高于胰腺炎患者和正常组,两两联合分析与单一检测结果相比,胰腺癌的诊断灵敏度更高,以 miR-21/miR-

200c 和 miR-21/miR-181d 灵敏度最高 (92.11%), miR200c/miR181d 特异度最高 (79.41%), 因此具有更高的诊断效能。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 326(9): 851-862.
- [2] Qadir MI, Faheem A. miRNA: a diagnostic and therapeutic tool for pancreatic cancer[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2017, 27(3): 197-204.
- [3] 文丝雨, 谭文华, 刘巍. microRNA-34a 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2020, 33(10): 1432-1434, 1438. Wen SY, Tan WH, Liu W. Research progress of microRNA-34a in malignant tumors [J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(10): 1432-1434, 1438.
- [4] 周丽杰, 金焰, 于景翠. 外泌体 microRNA 在肿瘤相关成纤维细胞与肿瘤细胞间交互影响中作用研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(12): 1282-1286. Zhou LJ, Jin Y, Yu JC. Role of exosomal microRNA in the interaction between cancer-associated fibroblasts and tumor cells [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2020, 34(12): 1282-1286.
- [5] Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy [J]. Mol Aspects Med, 2020, 72: 100825.
- [6] 要兆旭, 韩海平, 冯志星. 喉癌组织中 miR-34a 和 Survivin 表达与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国临床研究, 2020, 33(2): 145-149. Yao ZX, Han HP, Feng ZX. Correlation of miR-34a and Survivin expression with clinicopathological characteristics and prognosis in laryngeal cancer tissues [J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(2): 145-149.
- [7] Eid M, Karousi P, Kunovsky L, et al. The role of circulating microRNAs in patients with early-stage pancreatic adenocarcinoma[J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1468.
- [8] Zhao QY, Chen SM, Zhu ZL, et al. miR-21 promotes EGF-induced pancreatic cancer cell proliferation by targeting Spry2 [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(12): 1157.
- [9] Wu ZR, Zhou LJ, Ding GP, et al. Overexpressions of miR-212 are associated with poor prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Biomark, 2017, 18(1): 35-39.
- [10] Zhang GP, Liu DB, Long GX, et al. Downregulation of microRNA-181d had suppressive effect on pancreatic cancer development through inverse regulation of KNAIN2[J]. Tumour Biol, 2017, 39(4): 1010428317698364.
- [11] Li L, Li BW, Chen DF, et al. miR-139 and miR-200c regulate pancreatic cancer endothelial cell migration and angiogenesis [J]. Oncol Rep, 2015, 34(1): 51-58.
- [12] Abue M, Yokoyama M, Shibuya R, et al. Circulating miR-483-3p and miR-21 is highly expressed in plasma of pancreatic cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 46(2): 539-547.
- [13] Yu J, Yang X, Wu HM, et al. Clinical significance of color ultrasound, MRI, miR-21, and CA199 in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. J Oncol, 2021, 2021: 2380958.
- [14] Duell EJ, Lujan-Barroso L, Sala N, et al. Plasma microRNAs as biomarkers of pancreatic cancer risk in a prospective cohort study[J]. Int J Cancer, 2017, 141(5): 905-915.
- [15] Akamatsu M, Makino N, Ikeda Y, et al. Specific MAPK-associated microRNAs in serum differentiate pancreatic cancer from autoimmune pancreatitis[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158669.
- [16] Gablo N, Trachtova K, Prochazka V, et al. Identification and validation of circulating micromRNAs as prognostic biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma patients undergoing surgical resection [J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2440.
- 收稿日期:2022-02-22 修回日期:2022-05-20 编辑:石嘉莹
-
- (上接第 1497 页)
- [16] Zhang L, Zhao Y, Guan H, et al. HnRNPU-AS1 inhibits the proliferation, migration and invasion of HCC cells and induces autophagy through miR-556-3p/miR-580-3p/SOCS6 axis [J]. Cancer Biomark, 2022, 34(3): 443-457.
- [17] Zheng HM, Zhu MY, Li WH, et al. m5C and m6A modification of long noncoding NKILA accelerates cholangiocarcinoma progression via the miR-582-3p-YAP1 axis [J]. Liver Int, 2022, 42(5): 1144-1157.
- [18] Liu H, Li DX, Sun LN, et al. Interaction of lncRNA MIR100HG with hnRNPA2B1 facilitates m6A-dependent stabilization of TCF7L2 mRNA and colorectal cancer progression [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 74.
- [19] Guo T, Liu DF, Peng SH, et al. A positive feedback loop of lncRNA MIR31HG-miR-361-3p-YY1 accelerates colorectal cancer progression through modulating proliferation, angiogenesis, and glycolysis [J]. Front Oncol, 2021, 11: 684984.
- [20] Liang WJ, Wu J, Qiu XG. LINC01116 facilitates colorectal cancer cell proliferation and angiogenesis through targeting EZH2-regulated TPM1 [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 45.
- [21] Noh JH, Kim KM, McClusky WG, et al. Cytoplasmic functions of long noncoding RNAs [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2018, 9(3): e1471.
- 收稿日期:2022-04-25 编辑:李方